

チェストベリー乾燥エキスのリスク区分について

成分・含量	チェストベリー乾燥エキス 40 mg (原生薬換算 180 mg)
薬効分類	生薬
投与経路	経口
販売名(製造販売業者)	プレフェミン(ゼリア新薬工業株式会社)
効能・効果	月経前の次の諸症状(月経前症候群)の緩和:乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調
用法・用量	成人女性(18歳以上)1回1錠、1日1回服用する。
承認年月日	2014年4月3日
製造販売開始日	2014年9月10日
評価を行う理由	再審査が終了したため(現在のリスク区分:第1類)
製造販売後調査概要 (P.9~使用成績調査)	<p>特別調査:5,709症例(うち、安全性解析対象は5,667例)          調査期間:2014年9月10日~2021年2月17日          副作用:417例544件(7.36%)          うち重篤な副作用:乳癌1件          未知の副作用:不正子宮出血<sup>※1</sup>19件、便秘12件、腹痛及び傾眠各11件等</p> <p>一般調査          調査期間:2014年9月10日~2022年4月2日          副作用:87例101件          うち重篤な副作用:なし          未知の副作用:月経中間期出血<sup>※1</sup>14件、頭痛12件、腹痛7件等</p> <p>※1 MedDRAのバージョン変更に伴い、特別調査においては「不正子宮出血」として報告を集積している事象について、一般調査では「月経中間期出血」とされている。</p>
医薬品医療機器法第68条の10第1項に基づき、製造販売業者が報告した副作用の個別症例報告	<p>使用成績調査のデータロック後に、製造販売業者が報告した副作用の個別症例報告          2022年4月3日~2022年12月6日:0件</p>
使用上の注意の改訂の指導	なし

【参考】

本剤と類似の有効成分等を含む医薬品はない。

【第 22 回安全対策調査会における議論】

参考人として、産科婦人科の専門家の意見も踏まえ審議を行った。

- ・参考人より、本剤は乳がん1例の報告があるが、その関連性は必ずしも明確でないことから、第 1 類医薬品から第 2 類医薬品等への移行は可能であるとの意見が出た。一方で、乳がんの報告等を考慮すると、全く日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがないとは言えず、本剤と同種の医薬品はないが、同じような症状の方が使用することがある OTC の漢方薬が第2類医薬品に分類されていることも参考にすると、第2類医薬品とすることが適切ではないかとの意見が出た。
- ・参考人の意見も踏まえ、本剤は、第2類医薬品に分類することが妥当との結論となった。

## 調査結果に関する見解と今後の安全対策

本調査期間（2014年9月10日～2022年4月2日）の製造販売後調査結果に関する見解と今後の安全対策は以下のとおりである。

### 1. 製造販売後調査の副作用状況に関する見解

当該調査期間中に収集した症例 5,709 例中、安全性解析対象症例の 5,667 例のうち、副作用は 417 例認められ、副作用の発現割合は 7.36%であった。「重篤」な副作用としては、使用上の注意から予測できない「乳癌」1例（0.02%）のみが認められたが、本剤との関連性は不明であった。

一般調査にて使用上の注意から予測できない副作用の報告は、87例 101件であった。

これらの副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用について、使用上の注意への追記等の必要性を検討した。

#### ① 使用成績調査

使用成績調査にて使用上の注意から予測できない副作用のうち、主な副作用の種類は「不正子宮出血<sup>※1</sup>」19例、「便秘」12例、「腹痛」及び「傾眠」11例であった。いずれも転帰は「不明」なものを除き、「軽快」または「回復」であった。

※1：MedDRA のバージョン変更に伴い、特別調査においては「不正子宮出血」として報告を集積している事象について、一般調査では「月経中間期出血」とされている。

#### ② 一般調査

一般調査にて使用上の注意から予測できない副作用の報告は、87例 101件であった。主な副作用の種類は、「月経中間期出血」14例、「頭痛」12例、「腹痛」7例であった。いずれも転帰は「不明」なものを除き、「軽快」または「回復」であった。

総合機構に報告した重篤の副作用は、「乳癌」の1例であり、本剤の「使用上の注意」に記載のない「未知」の副作用であった。本剤服用後に早期乳癌と診断されているものの、本剤との関連性が明確ではなく、また、現在までの集積が本症例の1例のみであることから、「使用上の注意」を改訂するには根拠が不十分なため、措置不要と判断し、今後も同様の症例の集積に努めることとした。

その他の「未知」の副作用については、本剤継続中に回復している症例や、本剤以外の要因が疑われる症例等、関連性が不明確な症例が多く、本剤との関連性が高いと判断できる症例の集積に乏しいことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を要する事項はないと判断した。

なお、今後も引き続き適正な使用のために必要な情報の収集並びに検討を随時行い、必要に応じて安全確保措置を講じていく。

## 2. 適正使用状況に関する見解

使用成績調査において、本剤の適応である効能・効果の5症状（乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調）にあてはまるチェックが1つもない適応外使用症例は192例であった。効能・効果に該当しない使用理由として、眠気（71件）、肌荒れにきび（68件）、下腹部痛（65件）、疲労倦怠感（52件）等が挙げられたが、これらの症状はチェックシートにおいて、本剤の効能効果とともに現れることがあるとして記載している13症状（乳房の痛み、肌あれ・にきび、下腹部のはり、眠気、不眠、疲労倦怠感、腰痛、むくみ、下腹部痛、のぼせ、憂うつ、落ち着かない、緊張感）に該当するものもあり、これらに該当しない使用理由のみを挙げられた症例は14例であった。また、用法・用量外の使用として年齢が18歳未満に該当するのは3例であり、内訳は16歳が1例、他の2例は17歳であった。適応外使用症例及び用法・用量外使用症例の194症例のうち、副作用は15例（いずれも非重篤）認められ、副作用の発現割合は7.73%であった。

「使用上の注意」から予測できない「未知」の事象は、「動悸」「腹痛」各1例、「不正子宮出血」2例であったが、いずれも転帰は回復であった。それ以外の症例については、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」の事象であった。

従って、本剤の適正使用状況については、適応外使用及び用法・用量外使用症例が認められたが、新たな安全対策を行う必要は無く、今後も引き続き、販売店に対し文書等による注意喚起を行い、販売時の服薬指導の徹底に注力する。

以上

## 別紙1

総合機構に報告した副作用は、「乳癌」の1件であり、本剤の「使用上の注意」に記載のない「未知」の副作用であった。

本症例はイライラ、怒りっぽい、乳房の張りなどの月経前症候群の症状に対して、本剤の服用が開始された。開始1ヵ月以内（1箱目服用中）に生理周期の乱れ（正常周期から40日に変化）が発現したものの、本剤の服用は継続し、翌月には生理の周期は正常に戻っている。

本剤服用から約5ヵ月後、胸のしこりを認めたことから、本剤の服用は中止（本剤は計3箱（90錠）服用）された。その後、病理検査等により浸潤性乳癌と診断されている。検査の結果は、乳癌のステージ：I、病気分類（TNM分類）：T1c、N0、M0。腫瘍の大きさ：視触診2cm、超音波検査1.7cmであった。患者は乳房（右）全摘手術を実施し、ホルモン療法治療を開始の上、経過観察されている。

なお、腫瘍の悪性度（グレード）や腫瘍の増殖（成長）速度、乳癌発症の推定時期等の情報は得られなかった。

一般的には、乳癌の進行は長期的な過程を辿ると言われている。

浸潤性乳癌のサブタイプ全ての平均腫瘍体積倍加時間（腫瘍の体積が2倍になるのにかかる時間）（VDT）は282日（範囲：46-749日）であるとの報告があり [1]、浸潤性乳癌の平均滞在期間は、マンモグラフィーから臨床的に検出可能な大きさに増殖（成長）するまでに約1.7年、中央値は約1.3年との報告もある [2]。

さらに、若い女性においては、癌細胞がより活動的で増殖（成長）速度が速い可能性があるが、ある研究では、急激に増殖（成長）する乳癌でさえ、単一の細胞から発見可能な塊に増殖（成長）するまでには何年もかかることが示唆されており、Kopansによる乳癌の増殖（成長）モデルに基づく、発症した非浸潤性乳管癌（DCIS）細胞が触診可能な2cmの浸潤性の塊に成長するには、高悪性度の癌では10年、中悪性度の癌では20年、低悪性度の癌では30年かかる」と報告されている [3]。

また、本症例は本剤服用開始約5ヵ月後に早期乳癌（浸潤性乳癌：ステージI）と診断されているが、患者は本剤服用時点で乳房の張りから乳房の痛みへの症状の変化を認めている。この症状の変化については、既に発症していた乳癌の進行に伴う症状の現れであった可能性も考えられた。

以上より、乳癌発症の推定時期等の見解は得られていないものの、本剤を服用した約5ヵ月の間に本剤により乳癌が発症し、腫瘍が2cmの大きさまで成長するとは考え難く、乳癌は本剤投与前から既に発症していたものと考えられたが、XXXXXXXXXX報告者（薬剤師）は「本剤との因果関係は考え難いが、あまりにもタイミングがよすぎるので因果関係が分からない」と考えられており、処置医も乳癌に対する本剤の影響については「不明」との見解で、薬剤師および処置医ともに本剤との関連性を明確に否定されていないことから、企業としても否定できない症例と評価した。なお、海外においても乳癌の報告例はなく、海外・国内合わせても報告は本症例の1件のみである。また、子宮癌や卵巣癌の報告もない。

従って、本症例については、本剤服用後に早期乳癌と診断されているものの、本剤との関連性が明確ではなく、また、現在までの集積が本症例の1件のみであることから、「使用上の注意」を改訂するには根拠が不十分なため、措置不要と判断し、今後も同様の症例の集積に努めることとした。

## 引用文献:

[1] Förnvik et al. Radiat Prot Dosimetry. 2016; 169(1-4):151-157

[2] Michaelson et al. J Womens Imaging. 2003; 5:11-19

[3] Kopans Daniel B., Breast Imaging. 2006; 3rd Edition, Page 91-92, Lippincott Raven

重篤副作用症例一覧表

副作用の種類		番号	性別	年齢	副作用 発現年月日	転帰	副作用の 区分	報告の種類	識別番号
器官別大分類	基本語又は慣用語								
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	* 乳癌	1	女	3■歳	■■■■■	回復したが後遺症あり	副作用	使用成績調査	■■■■■

\*: 「使用上の注意」から予測できない副作用

MedDRA/J version(25.1)

表 II

未知・非重篤副作用別発現症例一覧表

番号	副作用の種類		性別	年齢	副作用 発現年月日	転帰	報告の種類
	基本用語	MedDRAコード					
1	嘔吐	10047700	女	20歳代	2014/11/05	回復	自発報告
2	背部痛	10003988	女	20歳代	2014/11	不明	自発報告
2	下腹部痛	10000084	女	20歳代	2014/11	不明	自発報告
3	腹部不快感	10000059	女	40歳代	2015/01	不明	自発報告
4	月経中間期出血	10022559	女	2■歳	2014/12/21	不明	自発報告
5	浮動性めまい	10013573	女	不明	2014/12/08	回復	自発報告
6	月経困難症	10013935	女	40歳代	2015/02	不明	自発報告
7	腹痛	10000081	女	50歳代	2015/02	不明	自発報告
8	月経中間期出血	10022559	女	20歳代	2015/03/01	不明	自発報告
9	脱毛症	10001760	女	30歳代	2015/02	不明	自発報告
10	頭痛	10019211	女	20歳代	2015/03/17	不明	自発報告
11	腹痛	10000081	女	2■歳	2014/12/01	回復	自発報告
12	頭痛	10019211	女	3■歳	2014/12/04	回復	自発報告
13	月経困難症	10013935	女	30歳代	2015	不明	自発報告
14	発熱	10037660	女	30歳代	2015/05/25	回復	自発報告
15	月経困難症	10013935	女	不明	不明	不明	自発報告
16	頭痛	10019211	女	30歳代	2015/06/07	不明	自発報告
17	上腹部痛	10000087	女	30歳代	2015/06/16	不明	自発報告
18	異常感	10016322	女	30歳代	2015/06/29	回復	自発報告
19	頭痛	10019211	女	不明	2015/07	不明	自発報告
20	口腔そう痒症	10052894	女	不明	2015	不明	自発報告
21	月経中間期出血	10022559	女	20歳代	2015/08	回復	自発報告
22	子宮痛	10046809	女	30歳代	2015/06/16	回復	自発報告
23	乳房腫脹	10006312	女	30歳代	2015/08	不明	自発報告
24	動悸	10033557	女	30歳代	不明	不明	自発報告
24	呼吸困難	10013968	女	30歳代	不明	不明	自発報告
25	末梢性浮腫	10030124	女	20歳代	2015/09/01	不明	自発報告
26	腹痛	10000081	女	30歳代	2015	不明	自発報告
27	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2015/09	不明	自発報告
28	月経中間期出血	10022559	女	不明	2015/10/05	回復	自発報告
29	月経中間期出血	10022559	女	4■歳	2015/09/30	不明	自発報告
30	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	不明	回復	自発報告
31	抑うつ気分	10012374	女	30歳代	2015/10	不明	自発報告
32	便秘	10010774	女	20歳代	2015	不明	自発報告
33	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2015/11/03	不明	自発報告
34	頭痛	10019211	女	20歳代	2015/12/04	不明	自発報告
35	下腹部痛	10000084	女	30歳代	2016/01/09	回復	自発報告
36	上腹部痛	10000087	女	30歳代	2016/03/09	不明	自発報告
37	下腹部痛	10000084	女	30歳代	不明	回復	自発報告
37	頭痛	10019211	女	30歳代	不明	回復	自発報告

38	振戦	10044565	女	不明	2016/07	不明	自発報告
39	異常感	10016322	女	40歳代	2016/07	不明	自発報告
40	乳房痛	10006298	女	40歳代	2017/02	不明	自発報告
41	乳房腫脹	10006312	女	40歳代	2017/02	不明	自発報告
42	ざ瘡	10000496	女	20歳代	不明	回復	自発報告
43	頭痛	10019211	女	不明	2017/05	不明	自発報告
44	乳汁漏出症	10017600	女	30歳代	2017/07	不明	自発報告
45	乳房腫脹	10006312	女	30歳代	2017/10	不明	自発報告
46	上腹部痛	10000087	女	20歳代	2017/11	不明	自発報告
46	嘔吐	10047700	女	20歳代	2017/11	回復	自発報告
47	腹痛	10000081	女	30歳代	不明	不明	自発報告
48	月経困難症	10013935	女	不明	不明	不明	自発報告
49	脱毛症	10001760	女	30歳代	2018/08	軽快	自発報告
50	腹部不快感	10000059	女	不明	不明	回復	自発報告
51	上腹部痛	10000087	女	3■歳	2018/07/28	回復	自発報告
52	倦怠感	10025482	女	不明	2019/02/14	不明	自発報告
53	傾眠	10041349	女	30歳代	不明	不明	自発報告
54	腹部不快感	10000059	女	4■歳	不明	不明	自発報告
55	腹痛	10000081	女	不明	不明	不明	自発報告
56	ざ瘡	10000496	女	不明	不明	軽快	自発報告
57	倦怠感	10025482	女	不明	2019/07/18	軽快	自発報告
57	腹痛	10000081	女	不明	2019/07/18	軽快	自発報告
58	浮動性めまい	10013573	女	不明	不明	不明	自発報告
58	不快感	10013082	女	不明	不明	不明	自発報告
59	傾眠	10041349	女	不明	不明	不明	自発報告
60	下腹部痛	10000084	女	4■歳	不明	回復	自発報告
61	食欲減退	10061428	女	不明	不明	不明	自発報告
61	浮動性めまい	10013573	女	不明	不明	不明	自発報告
61	腹痛	10000081	女	不明	不明	不明	自発報告
62	浮動性めまい	10013573	女	40歳代	2019/11/04	回復	自発報告
63	月経中間期出血	10022559	女	40歳代	2019/11/07	不明	自発報告
64	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2019/12/05	不明	自発報告
65	傾眠	10041349	女	20歳代	2020/03/09	回復	自発報告
65	異常感	10016322	女	20歳代	2020/03/18	回復	自発報告
66	体重増加	10047899	女	20歳代	2020/04	不明	自発報告
67	膣分泌物	10046901	女	30歳代	2020/05	不明	自発報告
68	錯感覚	10033775	女	不明	2020/06/09	不明	自発報告
68	末梢性浮腫	10030124	女	不明	2020/06/14	不明	自発報告
69	乳房痛	10006298	女	不明	不明	不明	自発報告
70	頭痛	10019211	女	40歳代	2020/07/29	不明	自発報告
71	傾眠	10041349	女	2■歳	不明	不明	自発報告
72	浮動性めまい	10013573	女	4■歳	2020/10/13	不明	自発報告
73	無感情	10002942	女	30歳代	2020/11	不明	自発報告
73	倦怠感	10025482	女	30歳代	2020/11	不明	自発報告



74	頭痛	10019211	女	30歳代	2020/12	軽快	自発報告
75	頭痛	10019211	女	50歳代	2021/03/15	回復	自発報告
75	腹部膨満	10000060	女	50歳代	2021/03/15	回復	自発報告
76	高プロラクチン血症	10020737	女	3■歳	2021/03/02	回復	自発報告
77	頭痛	10019211	女	30歳代	2021/04	回復	自発報告
78	嘔吐	10047700	女	不明	2021	不明	自発報告
79	多汗症	10020642	女	30歳代	2021/05/27	不明	自発報告
80	消化不良	10013946	女	3■歳	2021/07	不明	自発報告
81	頭痛	10019211	女	20歳代	2021/07	不明	自発報告
82	傾眠	10041349	女	30歳代	不明	不明	自発報告
83	浮動性めまい	10013573	女	30歳代	2021/12	回復	自発報告
83	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2021/12/10	回復	自発報告
84	肝機能検査値上昇	10077692	女	2■歳	2022/01/05	回復	自発報告
85	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	2022/02	回復	自発報告
86	月経中間期出血	10022559	女	不明	不明	不明	自発報告
86	腹部膨満	10000060	女	不明	不明	不明	自発報告
87	月経中間期出血	10022559	女	30歳代	不明	回復	自発報告

調査単位期間：2014年09月10日～2022年04月02日

副作用の用語は、MedDRA/J version (25.1) を使用。

---

# プレフェミン

## 使用成績調査の報告書

---

---

## 目次

1. 調査方法 .....	3
1.1. 調査目的 .....	3
1.2. 調査対象者 .....	3
1.3. 調査方法 .....	3
1.3.1. 実施期間 .....	4
1.3.2. 投与期間 .....	4
1.3.3. 観察期間 .....	4
1.3.4. 観察項目 .....	4
1.3.5. 有効性評価基準 .....	4
2. 調査結果 .....	4
2.1. 実施施設数及び症例構成 .....	4
2.2. 安全性 .....	5
2.2.1. 副作用・感染症の発現状況 .....	5
2.2.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因 .....	14
2.2.3. 有意差が認められた項目について .....	14
2.3. 有効性 .....	28
2.3.1. 有効率 .....	28
2.3.2. 有効性に影響を与えると考えられる要因 .....	29
2.4. 特定の背景を有する患者 .....	30
3. 使用成績調査に関するまとめ .....	30

---

## 1. 調査方法

### 1.1. 調査目的

承認申請時までには得られていない安全性及び有効性のデータを幅広い服用者から収集する必要があると判断し、次の事項を把握することを目的とした。

- 1) 未知の副作用（特に重篤な副作用について）
- 2) 医薬品の使用実態下における副作用発生状況
- 3) 安全性または有効性に影響を与えると考えられる要因

### 1.2. 調査対象者

プレフェミン（以下、本剤）を1ヵ月以上服用した者を調査対象とした。

効能・効果	月経前の次の諸症状（月経前症候群）の緩和：乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調
用法・用量	成人女性（18歳以上）1回1錠、1日1回服用する。

### 1.3. 調査方法

モニター店での服用者アンケート方式による調査を実施した。

#### 1) 調査の依頼

ゼリア新薬工業株式会社（当社）の医薬情報担当者は、本剤の取り扱い薬局・販売店を対象にモニター店を選定し、「アンケート調査ご協力のお願い（薬局・販売店様用）」、「調査方法の説明書」、「アンケート用紙」及び「有害事象調査票」を用いて、本調査の趣旨、具体的な調査要領、有害事象発生時の処置方法等を説明し、調査への協力を依頼した。調査の協力が得られたモニター店においては、契約を締結した。

#### 2) 調査の実施

モニター店の薬剤師は、本剤を販売する際に購入者を対象に「アンケート調査ご協力のお願い（お客様用）」及び「アンケート用紙」を用いて、本調査の目的及び調査方法を説明し、調査への協力を依頼した。調査の協力が得られた購入者には、「アンケート用紙」を手渡し、本剤服用後に記入されたアンケート用紙を回収した。回収したアンケート用紙は、当社安全管理部宛てに郵送するか、当社の医薬情報担当者の定期的な訪問により回収されるまで保管した。服用者が「アンケート用紙」に「好ましくない症状がある」と記入してきた場合には、その具体的な内容を服用者より聞き取り、「有害事象調査票」に出来る限り詳細に記入した。

当社安全管理部は、回収された「アンケート用紙」及び「有害事象調査票」の内容を確認し、個人を特定する情報をもとに、初回の「アンケート用紙」の受領により症例として受付し、複数枚のアンケート用紙も受付した。同一症例において、同一モニター店から継続服用による情報を連続して回収できたアンケート用紙を調査対象とした。

#### 3) 調査内容の変更

使用成績調査及び特定使用成績調査の調査対象者について、調査にエントリーできる時期

---

---

は、初回購入時のみでなく、2箱目以降購入時からでもできるよう、要指導医薬品の製造販売後調査等基本計画書に添付した「調査方法の説明書」及び「アンケート用紙」の記載を変更した。

### 1.3.1. 実施期間

2014年9月10日～2021年2月17日

### 1.3.2. 投与期間

各症例の最終アンケート用紙に記載の服用期間

### 1.3.3. 観察期間

各症例の最終アンケート用紙に記載のモニター店における回収日まで

### 1.3.4. 観察項目

表1に示した。

表 1. 観察項目

背景	年齢、性別、使用理由、妊娠の有無、アレルギー歴、合併症、本剤前使用薬剤
服用状況	1回投与量、1日服用回数、服用期間、投与経路、併用薬
有害事象（臨床検査値異常を含む）	種類、程度、発現日数、処置、転帰、因果関係、経過、治療等
評価	有効性

### 1.3.5. 有効性評価基準

有効：よく効いた、効いた、少し効いた

無効：変わらない、悪くなった

## 2. 調査結果

### 2.1. 実施施設数及び症例構成

アンケート用紙が回収されたモニター店数は、1,957軒であり、アンケート用紙回収症例数は、5,709例であった。

安全性解析対象症例は、アンケート用紙回収症例の5,709例から、本剤服用期間1ヵ月未満症例も対象にして、契約違反症例の10例、未契約症例の1例、重複症例の15例及び本剤未服用症例の16例を除く、5,667例とした。安全性解析対象除外症例のうち、契約違反症例の1例で「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な「下痢」の副作用があったが、

自発報告でカウントした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例の 5,667 例から、適応外使用症例の 192 例、用法・用量外使用症例の 2 例、有効性不明・未記載症例の 1 例、2 箱目以降からエントリーした症例の 854 例及び有効性解析用服用期間 1 ヶ月未満症例又は有効性解析用服用量 30 錠未満症例の 375 例を除く、4,243 例とした（図 1）。

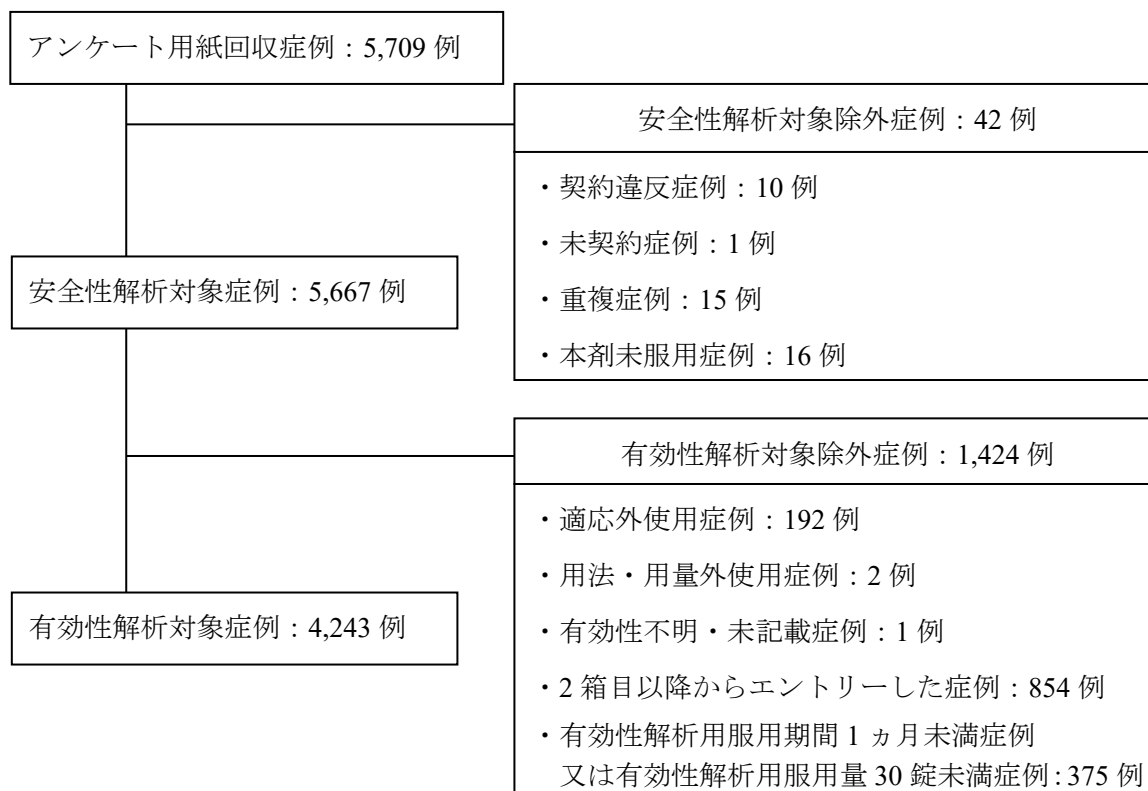


図 1 症例構成

## 2.2. 安全性

### 2.2.1. 副作用・感染症の発現状況

#### 1) 副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例の 5,667 例のうち、副作用は 417 例認められ、副作用の発現割合は 7.36%であった（表 2：別紙様式 15）。感染症はなかった。主な副作用の種類は、「月経遅延」65 例（1.15%）、「月経障害」58 例（1.02%）、「頻発月経」41 例（0.72%）、「月経過多」29 例（0.51%）及び「そう痒症」28 例（0.49%）であった。いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であった。なお、「月経障害」において、転帰が「未回復」の症例が 1 例あったが、本症例はその後来店がないため「未回復」ではあるが調査終了とした症例である。それ以外の事象の転帰については「不明」なものを除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められた。

本剤の「使用上の注意」から予測できない「未知」で「非重篤」な副作用のうち、転帰が

「未回復」の症例は、「浮動性めまい」の1例のみであった。本剤中止後めまいが続いているとのことから「未回復」とした症例であったが、症状は軽いものであった。それ以外の事象の転帰については「不明」を除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められた。

「重篤」な副作用としては、「未知」の副作用である「乳癌」1例（0.02%）のみが認められたが、本剤との関連性は不明であった。

表 2. 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（別紙様式 15）

調査・試験名 プレフェミン使用成績調査		製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数		5,667
副作用等の発現症例数		417
副作用等の発現割合		7.36%
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症		1 (0.02%)
* 乳腺炎		1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (0.02%)
* 乳癌		1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害		1 (0.02%)
* 貧血		1 (0.02%)
免疫系障害		1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫		1 (0.02%)
代謝および栄養障害		3 (0.05%)
* 食欲亢進		1 (0.02%)
* 食欲減退		2 (0.04%)
精神障害		22 (0.39%)
不安		1 (0.02%)
* 抑うつ気分		1 (0.02%)
	抑うつ気分 <sup>注)</sup>	4 (0.07%)
* うつ病		1 (0.02%)
* 不眠症		1 (0.02%)
* 易刺激性		1 (0.02%)
	易刺激性 <sup>注)</sup>	9 (0.16%)
* リビドー減退		1 (0.02%)
* 中期不眠症		1 (0.02%)
	中期不眠症 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
	気分動揺	5 (0.09%)
神経系障害		47 (0.83%)
* 注意力障害		1 (0.02%)
* 浮動性めまい		6 (0.11%)
	頭部不快感	1 (0.02%)
* 頭痛		7 (0.12%)
	頭痛 <sup>注)</sup>	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻		2 (0.04%)
* 傾眠		11 (0.19%)
	傾眠 <sup>注)</sup>	12 (0.21%)
* 平衡障害		1 (0.02%)
眼障害		3 (0.05%)
* 結膜出血		1 (0.02%)
	眼瞼そう痒症	2 (0.04%)
	眼瞼発疹	1 (0.02%)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
耳および迷路障害	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.05%)
血管障害	3 (0.05%)
* ほてり	3 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.02%)
胃腸障害	78 (1.38%)
* 腹部不快感	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
* 腹痛	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)
* 上腹部痛	3 (0.05%)
* 便秘	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
下痢	18 (0.32%)
* 消化不良	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)
悪心	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	5 (0.09%)
紅斑	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.02%)
そう痒症	28 (0.49%)
発疹	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	1 (0.02%)



	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5,667
副作用等の発現症例数	417
副作用等の発現割合	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)
* 乳房痛	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	8 (0.14%)
* 月経困難症	9 (0.16%)
月経過多	29 (0.51%)
月経障害	58 (1.02%)
月経遅延	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)
* 排卵痛	3 (0.05%)
頻発月経	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.04%)
* 子宮痛	1 (0.02%)
* 膣分泌物	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)
* 倦怠感	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)
臨床検査	4 (0.07%)
* 体重増加	4 (0.07%)

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注) : 月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ] : 重篤

承認時までの副作用の発現状況を表 3 に示した。承認時までの安全性解析対象症例 69 例のうち、副作用は 1 例に認められ、副作用の発現割合は 1.45%であった。

表 3. 承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名 ZO-Y49第III相臨床試験－月経前症候群患者に対するZO-Y49の安全性及び有効性の検討－	
承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	69
副作用等の発現症例数	1
副作用等の発現割合	1.45%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.45%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.45%)

MedDRA/J version(23.1)

本調査の副作用発現割合は、承認時までの試験と比較すると高い割合であった。承認時までの試験は病院の医師が定期的に観察し、経過や他の要因等を総合的に勘案して有害事象を判断したものであるが、本調査では薬局のモニター店で薬剤師が服用者の訴えをもとに、情報を収集して有害事象の判断したものであり、調査方法が異なっている。本調査では詳細な情報が得られなくて服用者の訴えがそのまま、因果関係「不明」と薬剤師から報告されることがあり、調査方法の違いにより副作用発現割合が高くなる傾向があった。本調査の有害事象の発現割合は 7.94%であり、承認時までの試験の発現割合の 11.59%と同じ程度の割合であり、有害事象の発現割合が高くなるような問題となる傾向はなかった（表 4）。

表 4. 使用成績調査及び承認時までの有害事象の発現状況一覧表

製造販売後調査：調査名 プレフェミン使用成績調査

承認時まで：試験名 ZO-Y49第Ⅲ相臨床試験－月経前症候群患者に対するZO-Y49の安全性及び有効性の検討－

	承認時までの状況	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	69	5,667
有害事象の発現症例数	8	450
有害事象の発現割合	11.59%	7.94%
<b>有害事象等の種類</b>	<b>有害事象の種類別発現症例数（発現割合）</b>	
感染症および寄生虫症	4 (5.80%)	1 (0.02%)
膀胱炎	1 (1.45%)	-
感染性皮膚炎	1 (1.45%)	-
乳腺炎	-	1 (0.02%)
上咽頭炎	2 (2.90%)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.02%)
乳癌	-	1 [1] (0.02%)
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.02%)
貧血	-	1 (0.02%)
免疫系障害	-	1 (0.02%)
アレルギー性浮腫	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	-	4 (0.07%)
食欲亢進	-	2 (0.04%)
食欲減退	-	2 (0.04%)
精神障害	-	24 (0.42%)
怒り	-	1 (0.02%)
不安	-	1 (0.02%)
抑うつ気分	-	5 (0.09%)
うつ病	-	1 (0.02%)
不眠症	-	1 (0.02%)
易刺激性	-	11 (0.19%)
リビドー減退	-	1 (0.02%)
中期不眠症	-	2 (0.04%)
気分動揺	-	5 (0.09%)
神経系障害	-	53 (0.94%)
注意力障害	-	1 (0.02%)
浮動性めまい	-	7 (0.12%)
体位性めまい	-	1 (0.02%)
頭部不快感	-	1 (0.02%)
頭痛	-	18 (0.32%)
感覚鈍麻	-	3 (0.05%)
傾眠	-	23 (0.41%)
平衡障害	-	1 (0.02%)
眼障害	-	3 (0.05%)
結膜出血	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	-	3 (0.05%)
耳痛	-	1 (0.02%)
耳漏	-	1 (0.02%)
耳鳴	-	1 (0.02%)
心臓障害	-	3 (0.05%)
動悸	-	3 (0.05%)
血管障害	-	5 (0.09%)
ほてり	-	5 (0.09%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (1.45%)	2 (0.04%)
喘息	1 (1.45%)	-
咽喉乾燥	-	1 (0.02%)
喉頭不快感	-	1 (0.02%)

	承認時までの状況	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	69	5,667
有害事象の発現症例数	8	450
有害事象の発現割合	11.59%	7.94%
有害事象等の種類	有害事象の種類別発現症例数（発現割合）	
胃腸障害	-	85 (1.50%)
腹部不快感	-	5 (0.09%)
腹部膨満	-	4 (0.07%)
腹痛	-	15 (0.26%)
下腹部痛	-	7 (0.12%)
上腹部痛	-	3 (0.05%)
便秘	-	14 (0.25%)
下痢	-	19 (0.34%)
消化不良	-	1 (0.02%)
胃酸過多	-	1 (0.02%)
悪心	-	20 (0.35%)
口内炎	-	1 (0.02%)
嘔吐	-	1 (0.02%)
排便困難	-	1 (0.02%)
軟便	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.45%)	65 (1.15%)
ざ瘡	-	10 (0.18%)
皮膚炎	-	1 (0.02%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.45%)	-
皮膚乾燥	-	7 (0.12%)
紅斑	-	2 (0.04%)
多汗症	-	1 (0.02%)
そう痒症	-	31 (0.55%)
発疹	-	23 (0.41%)
皮膚刺激	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	-	1 (0.02%)
色素沈着障害	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.45%)	6 (0.11%)
背部痛	1 (1.45%)	3 (0.05%)
頸痛	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直	-	2 (0.04%)
生殖系および乳房障害	1 (1.45%)	255 (4.50%)
乳房腫瘍	-	1 (0.02%)
乳房痛	-	6 (0.11%)
乳房腫脹	-	14 (0.25%)
月経困難症	-	10 (0.18%)
月経過多	-	30 (0.53%)
月経障害	-	63 (1.11%)
月経遅延	-	71 (1.25%)
不規則月経	-	1 (0.02%)
不正子宮出血	-	20 (0.35%)
乳頭痛	-	1 (0.02%)
排卵痛	-	3 (0.05%)
頻発月経	1 (1.45%)	44 (0.78%)
月経前症候群	-	6 (0.11%)
陰部そう痒症	-	2 (0.04%)
子宮痛	-	1 (0.02%)
膣分泌物	-	5 (0.09%)
排卵障害	-	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	23 (0.41%)
胸痛	-	1 (0.02%)
顔面浮腫	-	1 (0.02%)
異常感	-	1 (0.02%)
倦怠感	-	13 (0.23%)
浮腫	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫	-	3 (0.05%)
顔面腫脹	-	1 (0.02%)
異物感	-	1 (0.02%)
臨床検査	-	4 (0.07%)
体重増加	-	4 (0.07%)

[ ]: 重篤

MedDRA/J version(23.1)

2) 発現時期別の副作用発現状況

服用開始からの発現時期別の副作用の発現状況一覧表（累積）を表5に示した。発現時期別の副作用発現割合は、服用開始後1ヵ月以内の「0< ≤30」で305例（5.38%）、服用開始後1から2ヵ月までの「30< ≤60」で80例（2.34%）、服用開始後2から3ヵ月までの「60< ≤90」で33例（1.41%）、服用開始後3ヵ月超の「90<」で11例（1.82%）であり、発現時期が服用開始後短期間である1ヵ月以内の副作用発現割合が最も高く、長期間になるほど発現割合が低くなる傾向が示唆された。発現時期別の主な副作用の種類は、服用開始後1ヵ月以内の時期では「月経遅延」35例（0.62%）、「月経障害」31例（0.55%）及び「そう痒症」24例（0.42%）、服用開始後1から2ヵ月までの時期では「月経遅延」22例（0.64%）、「月経障害」17例（0.50%）及び「頻発月経」10例（0.29%）、服用開始後2から3ヵ月までの時期では「月経障害」8例（0.34%）、「月経遅延」7例（0.30%）及び「頻発月経」6例（0.26%）であり、長期服用に相当する服用開始後3ヵ月超の時期では「月経過多」2例（0.33%）、「月経障害」2例（0.33%）及び「頻発月経」2例（0.33%）であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題になる傾向はなかった。

表5. 使用成績調査における発現時期別の副作用の発現状況一覧表

時 期	発現時期（日）					計
	0< ≤30	30< ≤60	60< ≤90	90<	不明	
安全性解析対象症例数	5,664	3,416	2,345	605	3	5,667
副作用等の発現症例数	305	80	33	11	0	417
副作用等の発現割合	5.38%	2.34%	1.41%	1.82%	-	7.36%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例数（発現割合）</b>					
感染症および寄生虫症	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	-	-	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 乳癌	-	-	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
精神障害	16 (0.28%)	4 (0.12%)	2 (0.09%)	-	-	22 (0.39%)
不安	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 <sup>(1)</sup>	4 (0.07%)	-	-	-	-	4 (0.07%)
* うつ病	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 易刺激性 <sup>(2)</sup>	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>(2)</sup>	8 (0.14%)	1 (0.03%)	-	-	-	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>(1)</sup>	-	-	1 (0.04%)	-	-	1 (0.02%)
気分動揺	3 (0.05%)	2 (0.06%)	-	-	-	5 (0.09%)
神経系障害	43 (0.76%)	3 (0.09%)	-	1 (0.17%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	5 (0.09%)	1 (0.03%)	-	-	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	7 (0.12%)	-	-	-	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>(1)</sup>	7 (0.12%)	1 (0.03%)	-	-	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.02%)	-	-	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠 <sup>(2)</sup>	10 (0.18%)	1 (0.03%)	-	-	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>(2)</sup>	12 (0.21%)	-	-	-	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
眼障害	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
眼輪そう痒症	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
眼輪発疹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
血管障害	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* ほてり	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)

時 期	発現時期 (日)					計
	0 < ≤ 30	30 < ≤ 60	60 < ≤ 90	90 <	不明	
安全性解析対象症例数	5,664	3,416	2,345	605	3	5,667
副作用等の発現症例数	305	80	33	11	0	417
副作用等の発現割合	5.38%	2.34%	1.41%	1.82%	-	7.36%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)</b>					
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
胃腸障害	68 (1.20%)	7 (0.20%)	3 (0.13%)	-	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.05%)	-	1 (0.04%)	-	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	7 (0.12%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>(注)</sup>	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>(注)</sup>	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	2 (0.04%)	1 (0.03%)	-	-	-	3 (0.05%)
便秘	11 (0.19%)	1 (0.03%)	-	-	-	12 (0.21%)
便秘 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
下痢	16 (0.28%)	2 (0.06%)	-	-	-	18 (0.32%)
* 消化不良	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
悪心	15 (0.26%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	-	-	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	47 (0.83%)	7 (0.20%)	1 (0.04%)	3 (0.50%)	-	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>(注)</sup>	2 (0.04%)	2 (0.06%)	-	-	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	1 (0.02%)	1 (0.03%)	-	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>(注)</sup>	4 (0.07%)	1 (0.03%)	-	-	-	5 (0.09%)
紅斑	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 多汗症	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	24 (0.42%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.17%)	-	28 (0.49%)
発疹	17 (0.30%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	1 (0.17%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	-	-	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.09%)	-	-	-	-	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 頸痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	146 (2.58%)	63 (1.84%)	24 (1.02%)	7 (1.16%)	-	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>(注)</sup>	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	4 (0.07%)	-	-	-	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>(注)</sup>	8 (0.14%)	-	-	-	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	5 (0.09%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	9 (0.16%)
月経過多	19 (0.34%)	7 (0.20%)	1 (0.04%)	2 (0.33%)	-	29 (0.51%)
月経障害	31 (0.55%)	17 (0.50%)	8 (0.34%)	2 (0.33%)	-	58 (1.02%)
月経遅延	35 (0.62%)	22 (0.64%)	7 (0.30%)	1 (0.17%)	-	65 (1.15%)
不規則月経	-	1 (0.03%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	15 (0.26%)	3 (0.09%)	1 (0.04%)	-	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	3 (0.05%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
頻発月経	23 (0.41%)	10 (0.29%)	6 (0.26%)	2 (0.33%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>(注)</sup>	4 (0.07%)	-	1 (0.04%)	-	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.04%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	4 (0.07%)	1 (0.03%)	-	-	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (0.32%)	2 (0.06%)	2 (0.09%)	-	-	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	5 (0.09%)	-	-	-	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>(注)</sup>	4 (0.07%)	2 (0.06%)	1 (0.04%)	-	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	1 (0.02%)	-	1 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>(注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	3 (0.05%)	1 (0.03%)	-	-	-	4 (0.07%)
* 体重増加	3 (0.05%)	1 (0.03%)	-	-	-	4 (0.07%)

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症  
注) : 月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

MedDRA/J version(23.1)

## 2.2.2. 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例における患者背景別の副作用発現割合は、表6の通りであった。統計学的解析は $\chi^2$ 検定またはFisherの直接確率法にてp値を求め、有意水準を5%とした（「不明・未記載」は検定から除いた）。その結果、「アレルギー歴」の有無、「合併症」の有無、「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無、「併用薬剤の使用状況」の有無及び「総服用量（錠）」において、副作用発現割合に有意な差が認められた。

表6. 患者背景別副作用発現割合

要因項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) $\chi^2$ 検定
安全性解析対象症例		5,667	417	(7.36)	
年齢（歳）	0 ≤ < 18	3	0	(0.00)	(2) p=0.8530 N.S.
	18 ≤ < 65	5,663	417	(7.36)	
	65 ≤	1	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
年齢（10歳毎）	0 ≤ < 10	0	0	-	(2) p=0.1292 N.S.
	10 ≤ < 20	93	2	(2.15)	
	20 ≤ < 30	1,792	122	(6.81)	
	30 ≤ < 40	2,244	161	(7.17)	
	40 ≤ < 50	1,439	123	(8.55)	
	50 ≤ < 60	95	9	(9.47)	
	60 ≤	4	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
妊娠の有無	なし	5,658	417	(7.37)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	9	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	0	-	
アレルギー歴	なし	4,855	318	(6.55)	(1) p<0.0001 ***
	あり	700	91	(13.00)	
	不明・未記載	112	8	(7.14)	
合併症	なし	4,958	339	(6.84)	(1) p<0.0001 ***
	あり	597	73	(12.23)	
	不明・未記載	112	5	(4.46)	
合併症（腎疾患）	なし	5,549	412	(7.42)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	6	0	(0.00)	
	不明・未記載	112	5	(4.46)	
合併症（肝疾患）	なし	5,550	412	(7.42)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	5	0	(0.00)	
	不明・未記載	112	5	(4.46)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	4,677	314	(6.71)	(1) p<0.0001 ***
	あり	879	98	(11.15)	
	不明・未記載	111	5	(4.50)	
併用薬剤の使用状況	なし	3,978	244	(6.13)	(1) p<0.0001 ***
	あり	1,672	171	(10.23)	
	不明・未記載	17	2	(11.76)	
総服用量（錠）	0 < ≤ 30	2,462	210	(8.53)	(2) p=0.0124 *
	30 < ≤ 60	985	65	(6.60)	
	60 < ≤ 90	1,777	121	(6.81)	
	90 <	440	21	(4.77)	
	不明	3	0	(0.00)	
総服用期間（日）（休業期間も含む）	0 < ≤ 30	2,248	188	(8.36)	(2) p=0.1327 N.S.
	30 < ≤ 60	1,071	73	(6.82)	
	60 < ≤ 90	1,740	114	(6.55)	
	90 <	605	42	(6.94)	
	不明	3	0	(0.00)	

N.S. : 有意差なし

## 2.2.3. 有意差が認められた項目について

### 1) アレルギー歴の有無

「アレルギー歴」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は13.00%（91例／700例）であり、「なし」群の6.55%（318例／4,855例）と比べて有意に高かった（p<0.001）。

一般的にアレルギー歴をもつ患者は、アレルギー歴があること自体が副作用発現のリスク因子の一つと考えられることから、「あり」群の副作用発現割合が高くなったものと考えられた。なお、「あり」群において、1%以上の発現割合を示した副作用の種類は、「月経遅延」

14例 (2.00%)、「月経障害」11例 (1.57%)、「頻発月経」11例 (1.57%)、「そう痒症」10例 (1.43%) 及び「月経過多」7例 (1.00%) であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向はなかった (表7)。

表7. 使用成績調査におけるアレルギー歴有無別の副作用発現状況一覧

	アレルギー歴			合計
	なし	あり	不明・未記載	
安全性解析対象症例数	4,855	700	112	5,667
副作用等の発現症例数	318	91	8	417
副作用等の発現割合	6.55%	13.00%	7.14%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)			
感染症および寄生虫症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳癌	1 (0.02%) [1]	-	-	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
精神障害	14 (0.29%)	7 (1.00%)	1 (0.89%)	22 (0.39%)
不安	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	1 (0.14%)	1 (0.89%)	4 (0.07%)
* うつ病	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>注)</sup>	4 (0.08%)	5 (0.71%)	-	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>注)</sup>	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
気分動揺	4 (0.08%)	1 (0.14%)	-	5 (0.09%)
神経系障害	37 (0.76%)	10 (1.43%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	5 (0.10%)	1 (0.14%)	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	4 (0.08%)	3 (0.43%)	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>注)</sup>	6 (0.12%)	2 (0.29%)	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.02%)	1 (0.14%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠	11 (0.23%)	-	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>注)</sup>	10 (0.21%)	2 (0.29%)	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
眼障害	2 (0.04%)	1 (0.14%)	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
血管障害	1 (0.02%)	2 (0.29%)	-	3 (0.05%)
* ほてり	1 (0.02%)	2 (0.29%)	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.02%)	1 (0.14%)	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)



	アレルギー歴			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	4,855	700	112	5,667
副作用等の発現症例数	318	91	8	417
副作用等の発現割合	6.55%	13.00%	7.14%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
胃腸障害	58 (1.19%)	18 (2.57%)	2 (1.79%)	78 (1.38%)
* 腹部不快感	2 (0.04%)	2 (0.29%)	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	9 (0.19%)	2 (0.29%)	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	-	2 (0.29%)	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 便秘	8 (0.16%)	3 (0.43%)	1 (0.89%)	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
下痢	15 (0.31%)	2 (0.29%)	1 (0.89%)	18 (0.32%)
* 消化不良	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
悪心	15 (0.31%)	3 (0.43%)	-	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	1 (0.02%)	2 (0.29%)	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	40 (0.82%)	16 (2.29%)	2 (1.79%)	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	3 (0.06%)	1 (0.14%)	-	4 (0.07%)
皮膚炎	-	-	1 (0.89%)	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	3 (0.06%)	2 (0.29%)	-	5 (0.09%)
紅斑	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	17 (0.35%)	10 (1.43%)	1 (0.89%)	28 (0.49%)
発疹	15 (0.31%)	6 (0.86%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.08%)	1 (0.14%)	-	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	183 (3.77%)	50 (7.14%)	4 (3.57%)	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	1 (0.02%)	2 (0.29%)	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	1 (0.14%)	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	3 (0.06%)	1 (0.14%)	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	5 (0.10%)	3 (0.43%)	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	7 (0.14%)	2 (0.29%)	-	9 (0.16%)
月経過多	22 (0.45%)	7 (1.00%)	-	29 (0.51%)
月経障害	45 (0.93%)	11 (1.57%)	2 (1.79%)	58 (1.02%)
月経遅延	49 (1.01%)	14 (2.00%)	2 (1.79%)	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	16 (0.33%)	3 (0.43%)	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	2 (0.04%)	1 (0.14%)	-	3 (0.05%)
頻発月経	30 (0.62%)	11 (1.57%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	4 (0.08%)	1 (0.14%)	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	1 (0.02%)	1 (0.14%)	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	3 (0.06%)	2 (0.29%)	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)

	アレルギー歴			合計
	なし	あり	不明・未記載	
安全性解析対象症例数	4,855	700	112	5,667
副作用等の発現症例数	318	91	8	417
副作用等の発現割合	6.55%	13.00%	7.14%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (0.41%)	2 (0.29%)	-	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	4 (0.08%)	1 (0.14%)	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	7 (0.14%)	-	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	-	1 (0.14%)	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	3 (0.06%)	1 (0.14%)	-	4 (0.07%)
* 体重増加	3 (0.06%)	1 (0.14%)	-	4 (0.07%)

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注)：月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ]：重篤

## 2) 合併症の有無

「合併症」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 12.23% (73 例/597 例) であり、「なし」群の 6.84% (339 例/4,958 例) と比べて有意に高かった (p<0.001)。

合併症の有無については、「合併症 (腎疾患)」の有無別及び「合併症 (肝疾患)」の有無別の層別解析も実施した (表 6)。それぞれ腎疾患の合併症「あり」の対象症例は 6 例、肝疾患の合併症「あり」の対象症例は 5 例と少なかったが、それぞれ副作用発現はなく、腎疾患及び肝疾患の合併症による副作用発現への影響で問題となることはなかった。本剤が服用される集団では、腎疾患及び肝疾患の合併症を持つ症例は少ないことが推測された。

患者背景別の副作用発現割合で有意差が認められた「併用薬剤の使用状況」の有無の割合が影響した可能性を検討した結果、表 8 のとおり、「併用薬剤の使用状況」の「あり」群の割合は、「合併症」の「あり」群で 70.69% (422 例/597 例)、「なし」群で 24.55% (1,217 例/4,958 例)であった。「合併症あり」群において副作用発現割合が高くなった要因として、合併症に対する薬剤の服用により併用薬剤の使用状況ありの割合が高くなったことが影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 8. 合併症 (あり・なし) 別の併用薬剤の使用状況ありの割合

合併症	併用薬剤の使用状況あり	併用薬剤の使用状況なし	併用薬剤の使用状況不明・未記載	併用薬剤の使用状況ありの割合
あり	422	168	7	70.69%
なし	1,217	3,732	9	24.55%

なお、「合併症」の「あり」群において、1%以上の発現割合を示した副作用の種類は、「月経障害」12 例 (2.01%)、「月経遅延」9 例 (1.51%)、「頻発月経」9 例 (1.51%)、「そう痒症」6 例 (1.01%)、「月経過多」6 例 (1.01%) 及び「不正子宮出血」6 例 (1.01%) であり、「月経障害」、「月経遅延」、「頻発月経」、「そう痒症」及び「月経過多」は「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向はなかった。「不正子宮出血」は予測できない「未知」で「非重篤」な副作用であったが、転帰については「不

明」なものを除き、いずれも「軽快」または「回復」が認められており、特に問題となる傾向はなかった（表9）。

表9. 使用成績調査における合併症有無別の副作用発現状況一覧

	合併症			合計
	なし	あり	不明・未記載	
安全性解析対象症例数	4,958	597	112	5,667
副作用等の発現症例数	339	73	5	417
副作用等の発現割合	6.84%	12.23%	4.46%	7.36%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例数（発現割合）</b>			
感染症および寄生虫症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳癌	1 (0.02%) [1]	-	-	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
精神障害	14 (0.28%)	6 (1.01%)	2 (1.79%)	22 (0.39%)
不安	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	1 (0.17%)	1 (0.89%)	4 (0.07%)
* うつ病	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>注)</sup>	7 (0.14%)	1 (0.17%)	1 (0.89%)	9 (0.16%)
* リビドー減退	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
気分動揺	3 (0.06%)	2 (0.34%)	-	5 (0.09%)
神経系障害	40 (0.81%)	7 (1.17%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	5 (0.10%)	1 (0.17%)	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	6 (0.12%)	1 (0.17%)	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>注)</sup>	7 (0.14%)	1 (0.17%)	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠	10 (0.20%)	1 (0.17%)	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>注)</sup>	11 (0.22%)	1 (0.17%)	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
眼障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
* 動悸	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
血管障害	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
* ほてり	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)

	合併症			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	4,958	597	112	5,667
副作用等の発現症例数	339	73	5	417
副作用等の発現割合	6.84%	12.23%	4.46%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
胃腸障害	66 (1.33%)	12 (2.01%)	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.06%)	1 (0.17%)	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	10 (0.20%)	1 (0.17%)	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 便秘	10 (0.20%)	2 (0.34%)	-	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
下痢	16 (0.32%)	2 (0.34%)	-	18 (0.32%)
* 消化不良	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
悪心	14 (0.28%)	4 (0.67%)	-	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	45 (0.91%)	11 (1.84%)	2 (1.79%)	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	2 (0.34%)	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	4 (0.08%)	1 (0.17%)	-	5 (0.09%)
紅斑	-	-	1 (0.89%)	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	20 (0.40%)	6 (1.01%)	2 (1.79%)	28 (0.49%)
発疹	15 (0.30%)	5 (0.84%)	1 (0.89%)	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.06%)	2 (0.34%)	-	5 (0.09%)
背部痛	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	189 (3.81%)	44 (7.37%)	4 (3.57%)	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	4 (0.08%)	-	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	7 (0.14%)	1 (0.17%)	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	7 (0.14%)	1 (0.17%)	1 (0.89%)	9 (0.16%)
月経過多	23 (0.46%)	6 (1.01%)	-	29 (0.51%)
月経障害	43 (0.87%)	12 (2.01%)	3 (2.68%)	58 (1.02%)
月経遅延	55 (1.11%)	9 (1.51%)	1 (0.89%)	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	13 (0.26%)	6 (1.01%)	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	2 (0.04%)	1 (0.17%)	-	3 (0.05%)
頻発月経	32 (0.65%)	9 (1.51%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	5 (0.10%)	-	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	1 (0.02%)	1 (0.17%)	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 腔分泌物	4 (0.08%)	1 (0.17%)	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)

	合併症			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	4,958	597	112	5,667
副作用等の発現症例数	339	73	5	417
副作用等の発現割合	6.84%	12.23%	4.46%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (0.40%)	2 (0.34%)	-	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	4 (0.08%)	1 (0.17%)	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	7 (0.14%)	-	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	-	1 (0.17%)	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	3 (0.06%)	1 (0.17%)	-	4 (0.07%)
* 体重増加	3 (0.06%)	1 (0.17%)	-	4 (0.07%)

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注)：月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ]：重篤

### 3) 月経前症候群治療薬の使用歴の有無

「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 11.15% (98 例/879 例)であり、「なし」群の 6.71%(314 例/4,677 例)と比べて有意に高かった(p<0.001)。

患者背景別の副作用発現割合で有意差が認められた「併用薬剤の使用状況」の有無の割合が影響した可能性を検討した結果、表 10 のとおり、「併用薬剤の使用状況」の「あり」群の割合は、「月経前症候群治療薬の使用歴」の「あり」群で 51.08% (449 例/879 例)、「なし」群で 25.44% (1,190 例/4,677 例)であった。「月経前症候群治療薬の使用歴あり」群において副作用発現割合が高くなった要因として、使用歴のあった月経前症候群治療薬の服用により併用薬剤の使用状況ありの割合が高くなったことが影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 10. 月経前症候群治療薬の使用歴（あり・なし）別の併用薬剤の使用状況ありの割合

月経前症候群治療薬の使用歴	併用薬剤の使用状況あり	併用薬剤の使用状況なし	併用薬剤の使用状況不明・未記載	併用薬剤の使用状況ありの割合
あり	449	429	1	51.08%
なし	1,190	3,475	12	25.44%

なお、「月経前症候群治療薬の使用歴」の「あり」群において、1%以上の発現割合を示した副作用の種類は、「月経障害」14 例 (1.59%)、「月経遅延」13 例 (1.48%) 及び「頻発月経」9 例 (1.02%) であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向はなかった (表 11)。

表 11. 使用成績調査における月経前症候群治療薬の使用歴有無別の副作用発現状況一覧

	月経前症候群治療薬の使用歴			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象例数	4,677	879	111	5,667
副作用等の発現症例数	314	98	5	417
副作用等の発現割合	6.71%	11.15%	4.50%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
感染症および寄生虫症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳癌	1 (0.02%) [1]	-	-	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	1 (0.02%)	2 (0.23%)	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	1 (0.02%)	1 (0.11%)	-	2 (0.04%)
精神障害	16 (0.34%)	5 (0.57%)	1 (0.90%)	22 (0.39%)
不安	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 <sup>注)</sup>	3 (0.06%)	-	1 (0.90%)	4 (0.07%)
* うつ病	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>注)</sup>	7 (0.15%)	2 (0.23%)	-	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>注)</sup>	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
気分動揺	5 (0.11%)	-	-	5 (0.09%)
神経系障害	36 (0.77%)	11 (1.25%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	5 (0.11%)	1 (0.11%)	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	7 (0.15%)	-	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>注)</sup>	4 (0.09%)	4 (0.46%)	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.02%)	1 (0.11%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠	9 (0.19%)	2 (0.23%)	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>注)</sup>	9 (0.19%)	3 (0.34%)	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
眼障害	1 (0.02%)	2 (0.23%)	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	1 (0.02%)	1 (0.11%)	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
* 耳痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
血管障害	-	3 (0.34%)	-	3 (0.05%)
* ほてり	-	3 (0.34%)	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)

	月経前症候群治療薬の使用歴			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	4,677	879	111	5,667
副作用等の発現症例数	314	98	5	417
副作用等の発現割合	6.71%	11.15%	4.50%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
胃腸障害	58 (1.24%)	20 (2.28%)	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.06%)	1 (0.11%)	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	9 (0.19%)	2 (0.23%)	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	1 (0.11%)	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
* 便秘	9 (0.19%)	3 (0.34%)	-	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
下痢	12 (0.26%)	6 (0.68%)	-	18 (0.32%)
* 消化不良	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
悪心	14 (0.30%)	4 (0.46%)	-	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	45 (0.96%)	12 (1.37%)	1 (0.90%)	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	2 (0.23%)	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	5 (0.11%)	-	-	5 (0.09%)
紅斑	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	19 (0.41%)	8 (0.91%)	1 (0.90%)	28 (0.49%)
発疹	19 (0.41%)	2 (0.23%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.04%)	3 (0.34%)	-	5 (0.09%)
背部痛	-	2 (0.23%)	-	2 (0.04%)
* 顎痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	178 (3.81%)	55 (6.26%)	4 (3.60%)	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	2 (0.04%)	1 (0.11%)	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	2 (0.04%)	2 (0.23%)	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	8 (0.17%)	-	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	6 (0.13%)	3 (0.34%)	-	9 (0.16%)
月経過多	24 (0.51%)	5 (0.57%)	-	29 (0.51%)
月経障害	42 (0.90%)	14 (1.59%)	2 (1.80%)	58 (1.02%)
月経遅延	51 (1.09%)	13 (1.48%)	1 (0.90%)	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	14 (0.30%)	5 (0.57%)	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	-	2 (0.23%)	1 (0.90%)	3 (0.05%)
頻発月経	32 (0.68%)	9 (1.02%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	2 (0.04%)	3 (0.34%)	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.04%)	-	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	2 (0.04%)	2 (0.23%)	1 (0.90%)	5 (0.09%)
* 排卵障害	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)

	月経前症候群治療薬の使用歴			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	4,677	879	111	5,667
副作用等の発現症例数	314	98	5	417
副作用等の発現割合	6.71%	11.15%	4.50%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (0.30%)	8 (0.91%)	-	22 (0.39%)
* 胸痛	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	4 (0.09%)	1 (0.11%)	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	4 (0.09%)	3 (0.34%)	-	7 (0.12%)
* 浮腫	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	1 (0.02%)	1 (0.11%)	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	-	1 (0.11%)	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.02%)	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	3 (0.06%)	1 (0.11%)	-	4 (0.07%)
* 体重増加	3 (0.06%)	1 (0.11%)	-	4 (0.07%)

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注)：月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ]：重篤

#### 4) 併用薬剤の使用状況の有無

「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の副作用発現割合は 10.23% (171 例/1,672 例) であり、「なし」群の 6.13% (244 例/3,978 例) と比べて有意に高かった ( $p<0.001$ )。

患者背景別の副作用発現割合で有意差が認められた「合併症」の有無の割合が影響した可能性を検討した結果、表 12 のとおり、「合併症」の「あり」群の割合は、「併用薬剤の使用状況」の「あり」群で 25.24% (422 例/1,672 例)、「なし」群で 4.22% (168 例/3,978 例) であった。「併用薬剤の使用状況あり」群において副作用発現割合が高くなった要因として、患者背景として合併症ありの割合が高く、別の疾患を併存していることにより好ましくない症状への感受性が高いことが、一部影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 12. 併用薬剤の使用状況（あり・なし）別の合併症ありの割合

併用薬剤の使用状況	合併症あり	合併症なし	合併症不明・未記載	合併症ありの割合
あり	422	1,217	33	25.24%
なし	168	3,732	78	4.22%

患者背景別の副作用発現割合で有意差が認められた「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無の割合が影響した可能性を検討した結果、表 13 のとおり、「月経前症候群治療薬の使用歴」の「あり」群の割合は、「併用薬剤の使用状況」の「あり」群で 26.85% (449 例/1,672 例)、「なし」群で 10.78% (429 例/3,978 例) であった。「併用薬剤の使用状況あり」群において副作用発現割合が高くなった要因として、患者背景として月経前症候群治療薬の使用歴ありの割合が高く、月経前症候群を以前に患い症状とともに生活している状況が、一部影響を及ぼした可能性が考えられた。

表 13. 併用薬剤の使用状況（あり・なし）別の月経前症候群治療薬の使用歴ありの割合

併用薬剤の使用状況	月経前症候群治療薬の使用歴あり	月経前症候群治療薬の使用歴なし	月経前症候群治療薬の使用歴不明・未記載	月経前症候群治療薬の使用歴ありの割合
あり	449	1,190	33	26.85%
なし	429	3,475	74	10.78%



なお、「あり」群において、1%以上の発現割合を示した副作用の種類は、「月経遅延」32例（1.91%）、「頻発月経」21例（1.26%）及び「月経障害」19例（1.14%）であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向はなかった（表14）。

表 14. 使用成績調査における併用薬剤の使用状況有無別の副作用発現状況一覧

	併用薬剤の使用状況			合計
	なし	あり	不明・未記載	
安全性解析対象症例数	3,978	1,672	17	5,667
副作用等の発現症例数	244	171	2	417
副作用等の発現割合	6.13%	10.23%	11.76%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
感染症および寄生虫症	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳癌	1 (0.03%) [1]	-	-	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	3 (0.08%)	-	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	2 (0.05%)	-	-	2 (0.04%)
精神障害	11 (0.28%)	10 (0.60%)	1 (5.88%)	22 (0.39%)
不安	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
抑うつ気分 <sup>注)</sup>	2 (0.05%)	1 (0.06%)	1 (5.88%)	4 (0.07%)
* うつ病	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>注)</sup>	5 (0.13%)	3 (0.18%)	1 (5.88%)	9 (0.16%)
* リビドー減退	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
気分動揺	2 (0.05%)	2 (0.12%)	1 (5.88%)	5 (0.09%)
神経系障害	27 (0.68%)	19 (1.14%)	1 (5.88%)	47 (0.83%)
* 注意力障害	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	4 (0.10%)	2 (0.12%)	-	6 (0.11%)
頭部不快感	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 頭痛	3 (0.08%)	4 (0.24%)	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>注)</sup>	4 (0.10%)	4 (0.24%)	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
* 傾眠	7 (0.18%)	4 (0.24%)	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>注)</sup>	8 (0.20%)	4 (0.24%)	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	-	-	1 (5.88%)	1 (0.02%)
眼障害	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
* 耳痛	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	1 (0.03%)	2 (0.12%)	-	3 (0.05%)
* 動悸	1 (0.03%)	2 (0.12%)	-	3 (0.05%)
血管障害	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
* ほてり	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)

	併用薬剤の使用状況			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	3,978	1,672	17	5,667
副作用等の発現症例数	244	171	2	417
副作用等の発現割合	6.13%	10.23%	11.76%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
胃腸障害	49 (1.23%)	29 (1.73%)	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.08%)	1 (0.06%)	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	9 (0.23%)	2 (0.12%)	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
* 便秘	7 (0.18%)	5 (0.30%)	-	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
下痢	11 (0.28%)	7 (0.42%)	-	18 (0.32%)
* 消化不良	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
悪心	11 (0.28%)	7 (0.42%)	-	18 (0.32%)
* 口内炎	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 排便困難	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	1 (0.03%)	2 (0.12%)	-	3 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	29 (0.73%)	28 (1.67%)	1 (5.88%)	58 (1.02%)
* ざ瘡	2 (0.05%)	1 (0.06%)	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	3 (0.18%)	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	3 (0.08%)	2 (0.12%)	-	5 (0.09%)
紅斑	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 多汗症	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	11 (0.28%)	16 (0.96%)	1 (5.88%)	28 (0.49%)
発疹	12 (0.30%)	9 (0.54%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.05%)	3 (0.18%)	-	5 (0.09%)
背部痛	-	2 (0.12%)	-	2 (0.04%)
* 顎痛	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	129 (3.24%)	106 (6.34%)	2 (11.76%)	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	1 (0.03%)	2 (0.12%)	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	-	2 (0.12%)	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	1 (0.03%)	3 (0.18%)	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	3 (0.08%)	5 (0.30%)	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	6 (0.15%)	3 (0.18%)	-	9 (0.16%)
月経過多	17 (0.43%)	12 (0.72%)	-	29 (0.51%)
月経障害	37 (0.93%)	19 (1.14%)	2 (11.76%)	58 (1.02%)
月経遅延	33 (0.83%)	32 (1.91%)	-	65 (1.15%)
不規則月経	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	9 (0.23%)	10 (0.60%)	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	1 (0.03%)	2 (0.12%)	-	3 (0.05%)
頻発月経	20 (0.50%)	21 (1.26%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	4 (0.10%)	1 (0.06%)	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	1 (0.03%)	1 (0.06%)	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	1 (0.03%)	4 (0.24%)	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)

	併用薬剤の使用状況			
	なし	あり	不明・未記載	合計
安全性解析対象症例数	3,978	1,672	17	5,667
副作用等の発現症例数	244	171	2	417
副作用等の発現割合	6.13%	10.23%	11.76%	7.36%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）			
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (0.40%)	6 (0.36%)	-	22 (0.39%)
* 胸痛	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	-	1 (0.06%)	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	4 (0.10%)	1 (0.06%)	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	3 (0.08%)	4 (0.24%)	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	2 (0.05%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	1 (0.03%)	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	4 (0.10%)	-	-	4 (0.07%)
* 体重増加	4 (0.10%)	-	-	4 (0.07%)

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注)：月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ]：重篤

## 5) 総服用量（錠）の区分

「総服用量（錠）」の区分別の副作用発現割合では、有意な差が認められ ( $p<0.05$ )、1ヵ月分までの服用量の「 $0< \leq 30$ 」の副作用発現割合が 8.53% (210 例/2,462 例) と最も高く、それ以上である 1 から 2 ヶ月分までの服用量の「 $30< \leq 60$ 」及び 2 から 3 ヶ月分までの服用量の「 $60< \leq 90$ 」は、それぞれ 6.60% (65 例/985 例) 及び 6.81% (121 例/1,777 例)、さらに長期間の服用に相当する 3 ヶ月分超の服用量の「 $90<$ 」は、4.77% (21 例/440 例) であり、服用量が増加するほど発現割合が低くなることが示唆された。総服用量が最も少ない区分の「 $0< \leq 30$ 」において最も副作用発現割合が高くなった理由として、2.2.1.項の 2) の結果のとおり、発現時期別の副作用の発現状況において、服用開始からの期間が短い区分の 1 ヶ月以内の時期が、最も副作用の発現割合が高かったことが一因となったと考えられた。服用量の増加により副作用の発現割合が上昇するような問題となる傾向はなかった。

なお、1%以上の発現割合を示した副作用の種類は、「 $0< \leq 30$ 」では「月経遅延」27 例 (1.10%) 及び「月経障害」26 例 (1.06%)、「 $30< \leq 60$ 」では「月経遅延」14 例 (1.42%)、「 $60< \leq 90$ 」では「頻発月経」23 例 (1.29%)、「月経遅延」22 例 (1.24%) 及び「月経障害」19 例 (1.07%)、「 $90<$ 」では「月経障害」5 例 (1.14%) であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、特に問題となる傾向はなかった (表 15)。

表 15. 使用成績調査における総服用量（錠）の区別副作用発現状況一覧

	総服用量（錠）					合計
	0 < ≤ 30	30 < ≤ 60	60 < ≤ 90	90 <	不明	
安全性解析対象症例数	2,462	985	1,777	440	3	5,667
副作用等の発現症例数	210	65	121	21	0	417
副作用等の発現割合	8.53%	6.60%	6.81%	4.77%	0.00%	7.36%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例数（発現割合）</b>					
感染症および寄生虫症	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 乳腺炎	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 乳癌	-	-	1 (0.06%) [1]	-	-	1 (0.02%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 貧血	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
免疫系障害	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* アレルギー性浮腫	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	2 (0.08%)	1 (0.10%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 食欲亢進	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 食欲減退	1 (0.04%)	1 (0.10%)	-	-	-	2 (0.04%)
精神障害	10 (0.41%)	4 (0.41%)	7 (0.39%)	1 (0.23%)	-	22 (0.39%)
不安	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 抑うつ気分 <sup>注)</sup>	3 (0.12%)	1 (0.10%)	-	-	-	4 (0.07%)
* うつ病	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 不眠症	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 易刺激性	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
易刺激性 <sup>注)</sup>	5 (0.20%)	-	3 (0.17%)	1 (0.23%)	-	9 (0.16%)
* リビドー減退	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 中期不眠症	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
中期不眠症 <sup>注)</sup>	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
気分動揺	2 (0.08%)	2 (0.20%)	1 (0.06%)	-	-	5 (0.09%)
神経系障害	28 (1.14%)	5 (0.51%)	13 (0.73%)	1 (0.23%)	-	47 (0.83%)
* 注意力障害	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 浮動性めまい	3 (0.12%)	1 (0.10%)	2 (0.11%)	-	-	6 (0.11%)
頭部不快感	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 頭痛	5 (0.20%)	-	2 (0.11%)	-	-	7 (0.12%)
頭痛 <sup>注)</sup>	4 (0.16%)	1 (0.10%)	3 (0.17%)	-	-	8 (0.14%)
* 感覚鈍麻	1 (0.04%)	-	1 (0.06%)	-	-	2 (0.04%)
* 傾眠	6 (0.24%)	2 (0.20%)	3 (0.17%)	-	-	11 (0.19%)
傾眠 <sup>注)</sup>	8 (0.32%)	1 (0.10%)	2 (0.11%)	1 (0.23%)	-	12 (0.21%)
* 平衡障害	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
眼障害	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* 結膜出血	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
眼瞼そう痒症	2 (0.08%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
眼瞼発疹	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
耳および迷路障害	2 (0.08%)	1 (0.10%)	-	-	-	3 (0.05%)
* 耳痛	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳漏	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 耳鳴	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
心臓障害	3 (0.12%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 動悸	3 (0.12%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
血管障害	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
* ほてり	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 (0.08%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 咽喉乾燥	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 喉頭不快感	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
胃腸障害	47 (1.91%)	12 (1.22%)	17 (0.96%)	2 (0.45%)	-	78 (1.38%)
* 腹部不快感	3 (0.12%)	-	-	1 (0.23%)	-	4 (0.07%)
腹部不快感 <sup>注)</sup>	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹部膨満	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
腹部膨満 <sup>注)</sup>	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 腹痛	5 (0.20%)	3 (0.30%)	3 (0.17%)	-	-	11 (0.19%)
腹痛 <sup>注)</sup>	3 (0.12%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
* 下腹部痛	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
下腹部痛 <sup>注)</sup>	-	2 (0.20%)	-	-	-	2 (0.04%)
* 上腹部痛	2 (0.08%)	-	-	1 (0.23%)	-	3 (0.05%)
* 便秘	6 (0.24%)	2 (0.20%)	4 (0.23%)	-	-	12 (0.21%)
便秘 <sup>注)</sup>	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 下痢	11 (0.45%)	2 (0.20%)	5 (0.28%)	-	-	18 (0.32%)
* 消化不良	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 胃酸過多	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
悪心	14 (0.57%)	2 (0.20%)	2 (0.11%)	-	-	18 (0.32%)
* 口内炎	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 嘔吐	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 排便困難	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 軟便	3 (0.12%)	-	-	-	-	3 (0.05%)

	総服用量 (錠)					合計
	0 < ≤ 30	30 < ≤ 60	60 < ≤ 90	90 <	不明	
安全性解析対象症例数	2,462	985	1,777	440	3	5,667
副作用等の発現症例数	210	65	121	21	0	417
副作用等の発現割合	8.53%	6.60%	6.81%	4.77%	0.00%	7.36%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)</b>					
皮膚および皮下組織障害	38 (1.54%)	7 (0.71%)	7 (0.39%)	6 (1.36%)	-	58 (1.02%)
* ざ瘡	3 (0.12%)	-	-	-	-	3 (0.05%)
ざ瘡 <sup>注)</sup>	2 (0.08%)	2 (0.20%)	-	-	-	4 (0.07%)
皮膚炎	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 皮膚乾燥	1 (0.04%)	1 (0.10%)	-	-	-	2 (0.04%)
皮膚乾燥 <sup>注)</sup>	3 (0.12%)	2 (0.20%)	-	-	-	5 (0.09%)
紅斑	-	-	-	1 (0.23%)	-	1 (0.02%)
* 多汗症	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
そう痒症	17 (0.69%)	1 (0.10%)	6 (0.34%)	4 (0.91%)	-	28 (0.49%)
発疹	16 (0.65%)	1 (0.10%)	1 (0.06%)	3 (0.68%)	-	21 (0.37%)
* 皮膚刺激	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 色素沈着障害	-	-	-	1 (0.23%)	-	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.12%)	2 (0.20%)	-	-	-	5 (0.09%)
背部痛	2 (0.08%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 頸痛	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 筋骨格硬直	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
筋骨格硬直 <sup>注)</sup>	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	101 (4.10%)	39 (3.96%)	82 (4.61%)	15 (3.41%)	-	237 (4.18%)
* 乳房腫瘍	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 乳房痛	1 (0.04%)	2 (0.20%)	-	-	-	3 (0.05%)
乳房痛 <sup>注)</sup>	1 (0.04%)	1 (0.10%)	-	-	-	2 (0.04%)
* 乳房腫脹	2 (0.08%)	1 (0.10%)	1 (0.06%)	-	-	4 (0.07%)
乳房腫脹 <sup>注)</sup>	5 (0.20%)	3 (0.30%)	-	-	-	8 (0.14%)
* 月経困難症	3 (0.12%)	2 (0.20%)	3 (0.17%)	1 (0.23%)	-	9 (0.16%)
月経過多	9 (0.37%)	9 (0.91%)	8 (0.45%)	3 (0.68%)	-	29 (0.51%)
月経障害	26 (1.06%)	8 (0.81%)	19 (1.07%)	5 (1.14%)	-	58 (1.02%)
月経遅延	27 (1.10%)	14 (1.42%)	22 (1.24%)	2 (0.45%)	-	65 (1.15%)
不規則月経	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 不正子宮出血	13 (0.53%)	2 (0.20%)	3 (0.17%)	1 (0.23%)	-	19 (0.34%)
* 乳頭痛	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 排卵痛	2 (0.08%)	-	1 (0.06%)	-	-	3 (0.05%)
頻発月経	15 (0.61%)	1 (0.10%)	23 (1.29%)	2 (0.45%)	-	41 (0.72%)
* 月経前症候群	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
月経前症候群 <sup>注)</sup>	3 (0.12%)	-	1 (0.06%)	1 (0.23%)	-	5 (0.09%)
陰部そう痒症	2 (0.08%)	-	-	-	-	2 (0.04%)
* 子宮痛	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 膣分泌物	2 (0.08%)	-	3 (0.17%)	-	-	5 (0.09%)
* 排卵障害	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (0.45%)	4 (0.41%)	6 (0.34%)	1 (0.23%)	-	22 (0.39%)
* 胸痛	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
* 顔面浮腫	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異常感	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 倦怠感	4 (0.16%)	-	1 (0.06%)	-	-	5 (0.09%)
倦怠感 <sup>注)</sup>	3 (0.12%)	1 (0.10%)	2 (0.11%)	1 (0.23%)	-	7 (0.12%)
* 浮腫	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
浮腫 <sup>注)</sup>	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 末梢性浮腫	-	1 (0.10%)	1 (0.06%)	-	-	2 (0.04%)
末梢性浮腫 <sup>注)</sup>	-	1 (0.10%)	-	-	-	1 (0.02%)
* 顔面腫脹	1 (0.04%)	-	-	-	-	1 (0.02%)
* 異物感	-	-	1 (0.06%)	-	-	1 (0.02%)
臨床検査	-	1 (0.10%)	3 (0.17%)	-	-	4 (0.07%)
* 体重増加	-	1 (0.10%)	3 (0.17%)	-	-	4 (0.07%)

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA/J version(23.1)

注) : 月経前症候群の症状の増悪であるため「使用上の注意」から予測できると判断し「既知」とした

[ ] : 重篤

## 2.3. 有効性

### 2.3.1. 有効率

有効性解析対象症例の 4,243 例に対し、有効性解析対象アンケート最終時点でのプレフェミンの効き目で、「よく効いた」、「効いた」又は「少し効いた」と判断された症例を「有効」とし、「変わらない」又は「悪くなった」と判断された症例を「無効」として有効率を算出した。その結果、最終時点の有効率は、80.70% (3,424 例/4,243 例) であった (表 16)。

### 2.3.2. 有効性に影響を与えると考えられる要因

有効性解析対象症例における患者背景別の最終時点の有効率は、表 16 の通りであった。統計学的解析は $\chi^2$ 検定またはFisherの直接確率法にてp値を求め、有意水準を5%とした(「不明・未記載」は検定から除いた)。その結果、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用量(錠)」及び「総服用期間(日)(休薬期間も含む)」において、有効率に有意な差が認められた。

表 16. 患者背景別有効症例率

要因項目	層別区分	症例数	有効性		有効率 (%)	検定 (1) Fisherの直接確率法 (2) $\chi^2$ 検定
			有効	無効		
有効性解析対象症例		4,243	3,424	819	(80.70)	
年齢(歳)	18 ≤ < 65	4,243	3,424	819	(80.70)	-
	65 ≤	0	0	0	-	
	不明・未記載	0	0	0	-	
年齢(10歳毎)	18 ≤ < 20	63	58	5	(92.06)	(2) p=0.0771 N.S.
	20 ≤ < 30	1,385	1,124	261	(81.16)	
	30 ≤ < 40	1,701	1,377	324	(80.95)	
	40 ≤ < 50	1,021	812	209	(79.53)	
	50 ≤ < 60	72	52	20	(72.22)	
	60 ≤	1	1	0	(100.00)	
妊娠の有無	なし	4,235	3,417	818	(80.68)	(1) p=1.0000 N.S.
	あり	8	7	1	(87.50)	
	不明・未記載	0	0	0	-	
アレルギー歴	なし	3,688	2,993	695	(81.16)	(1) p=0.0578 N.S.
	あり	522	405	117	(77.59)	
	不明・未記載	33	26	7	(78.79)	
合併症	なし	3,776	3,050	726	(80.77)	(1) p=0.5264 N.S.
	あり	445	354	91	(79.55)	
	不明・未記載	22	20	2	(90.91)	
月経前症候群治療薬の使用歴	なし	3,595	2,896	699	(80.56)	(1) p=0.8267 N.S.
	あり	627	508	119	(81.02)	
	不明・未記載	21	20	1	(95.24)	
併用薬剤の使用状況	なし	2,955	2,414	541	(81.69)	(1) p=0.0195 *
	あり	1,275	1,002	273	(78.59)	
	不明・未記載	13	8	5	(61.54)	
総服用量(錠)	30	1,992	1,517	475	(76.15)	(2) p<0.0001 ***
	30 < ≤ 60	695	568	127	(81.73)	
	60 < ≤ 90	1,413	1,205	208	(85.28)	
	90 <	142	133	9	(93.66)	
	不明	1	1	0	(100.00)	
総服用期間(日)(休薬期間も含む)	30	1,790	1,375	415	(76.82)	(2) p<0.0001 ***
	30 < ≤ 60	806	634	172	(78.66)	
	60 < ≤ 90	1,388	1,185	203	(85.37)	
	90 <	258	229	29	(88.76)	
	不明	1	1	0	(100.00)	

N.S. : 有意差なし

「併用薬剤の使用状況」の有無別では、「あり」群の有効率は、78.59% (1,002 例/1,275 例) であり、「なし」群の 81.69% (2,414 例/2,955 例) と比べて有意に低かった (p<0.05) が、有効率の差は大きくなかった。「総服用量(錠)」の区分別の有効率では有意な差が認められ (p<0.001)、服用量(錠)の区分が「30」、「30 < ≤ 60」、「60 < ≤ 90」及び「90 <」と大きくなるほど、その有効率は 76.15% (1,517 例/1,992 例)、81.73% (568 例/695 例)、85.28% (1,205 例/1,413 例) 及び 93.66% (133 例/142 例) と高率になった。「総服用期間(日)(休薬期間も含む)」の区分別の有効率では有意な差が認められ (p<0.001)、総服用期間(日)(休薬期間も含む)の区分が「30」、「30 < ≤ 60」、「60 < ≤ 90」及び「90 <」と大きくなるほど、その有効率は 76.82% (1,375 例/1,790 例)、78.66% (634 例/806 例)、85.37% (1,185

---

例／1,388 例) 及び 88.76% (229 例／258 例) と高率になった。

いずれにおいても明らかに有効性が低下する要因は見出されず、服用量の増加及び服用期間の長期化により有効性が高くなる傾向があり、特に有効性に問題となる傾向はなかった。

## 2.4. 特定の背景を有する患者

特定の背景を有する患者における副作用発現状況は、表 6 の通りであった。

### (1) 妊婦

本調査における、「妊娠」の症例は 9 例あったが、副作用の発現はなかった。

### (2) 腎機能障害を有する者

本調査における、「腎疾患」の症例は 6 例あったが、副作用の発現はなかった。

### (3) 肝機能障害を有する者

本調査における、「肝疾患」の症例は 5 例あったが、副作用の発現はなかった。

### (4) 小児

本調査における、「15 歳未満」の症例はなかった。

### (5) 高齢者

本調査における、「65 歳以上」の症例は 1 例あったが、副作用の発現はなかった。

## 3. 使用成績調査に関するまとめ

### (1) 安全性

本調査における副作用発現割合は 7.36% であり、発現した主な副作用の種類は、多くが本剤の「使用上の注意」から予測できる「既知」で「非重篤」な副作用であり、転帰で問題となる事例はなかった。「未知」で「非重篤」な副作用においても、転帰で問題となる事例はなかった。「重篤」な副作用として、「未知」の副作用である「乳癌」1 例が認められたが、本剤との関連性は不明であった。本調査の副作用発現割合は、承認時までの試験と比較すると高い値であったが、有害事象発現割合は同じ程度の割合であり、有害事象の発現頻度が高くなるような問題となる傾向はなかった。発現時期別の副作用発現割合は、服用開始から短期間である服用開始後 1 ヶ月以内の時期が最も高く、服用開始から長期の時期になるほど低くなる傾向が示唆され、発現する主な副作用の種類に発現時期による違いはなかった。患者背景別の副作用発現割合では、「アレルギー歴」の有無、「合併症」の有無、「月経前症候群治療薬の使用歴」の有無、「併用薬剤の使用状況」の有無及び「総服用量 (錠)」において、有意な差が認められたが、いずれにおいても特に問題となる傾向はなかった。また、服用量の増加及び服用期間の長期化により副作用の発現割合が上昇するようなことはなく、特に安全性に問題となる傾向はなかった。

### (2) 有効性

本調査における最終時点の有効率は、80.70% であった。患者背景別の最終時点の有効率では、「併用薬剤の使用状況」の有無、「総服用量 (錠)」及び「総服用期間 (日) (休薬期間

---

を含む)」において、有意な差が認められたが、いずれにおいても明らかに有効性が低下する要因は見出されなかった。また、服用量の増加及び服用期間の長期化により高い有効性を示し、特に有効性に問題となる傾向はなかった。





西洋ハーブ チェストベリー配合

# プレフェミン®

月経前症候群治療薬



- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分とした月経前症候群（PMS=プレ・メンストラル・シンドローム）の不快感を緩和する医薬品です。

## ⚠ 使用上の注意

### してはいけないこと



(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください
  - (1)授乳中の人。
  - (2)本剤又はチェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
2. 本剤を服用している間は、次の食品を摂取しないでください  
チェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）を含む食品

### 相談すること



1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください
  - (1)医師の治療を受けている人。
  - (2)薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
  - (3)漢方製剤を服用している人。
  - (4)次の診断を受けた人。うつ病
  - (5)月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある人。
  - (6)月経不順の人。
2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	吐き気、下痢
その他	月経異常（生理の周期や経血量の変化等）

3. 1ヵ月程度服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください
4. 症状の改善がみられても3ヵ月を超えて続けて服用する場合は、定期的に医師に相談してください

### その他の注意

- (1)服用を開始した際に、月経前の諸症状がより強くあらわれる場合がまれにあります。
- (2)妊婦又は妊娠していると思われる人が服用するお薬ではありません。また、妊娠中の安全性については確立されていません。

## 〔効能・効果〕

月経前の次の諸症状（月経前症候群）の緩和：乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調



①乳房がはる

②頭痛がする

③イライラする

④怒りっぽい

⑤気分変調

## 〔用法・用量〕

次の1回量を服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人女性（18歳以上）	1錠	1回
18歳未満	服用しないでください。	

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1)定められた用法・用量を守って、毎日服用してください。また、月経開始直後から飲み始めた場合、1ヵ月程度で症状の改善を自覚できる可能性が高いです。
- (2)飲み忘れを防止するために、服用しやすい時間を定め、毎日決まった時間に服用してください。
- (3)錠剤の取り出し方

図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。）



## 〔成分〕 1日量（1錠）中

チェストベリー乾燥エキス 40mg（チェストベリー 180mgに相当） 添加物として、無水ケイ酸、ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、プロピレングリコール及び酸化チタンを含有する。（チェストベリー乾燥エキス40mgには、チェストベリー抽出物20mgと添加物20mgが含まれます。）

## 〔保管及び取扱い上の注意〕

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります。）
- (4)使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。

本剤のご使用により、変わった症状があらわれるなど、何かお気付きの点がございましたら、お買い求めのお店又は下記までご連絡頂きますようお願い申し上げます。  
ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 電話 03-3661-2080  
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11  
受付時間 9:00～17:50（土・日・祝日を除く）

製造販売元  
 **ゼリア新薬工業株式会社**  
東京都中央区日本橋小舟町10-11

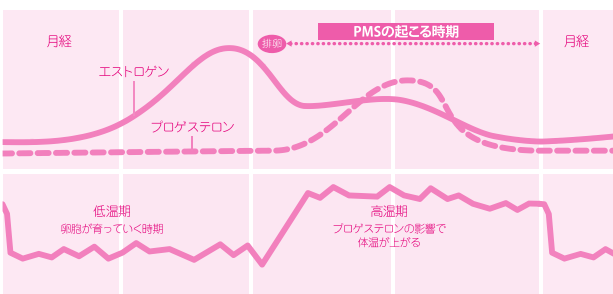
ホームページ <https://www.zeria.co.jp/>  
プレフェミンはゼリア新薬工業株式会社の登録商標です。

### 副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構 [https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)  
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)



## －月経前症候群（PMS＝プレ・メンストラル・シンドローム）って？－



●PMSとは、月経前に始まり、月経が始まるとともなくなる身体的または精神的に不快な様々な症状です。

これらの症状は月経前の黄体期にあらわれることから、女性ホルモン（プロゲステロンやエストロゲンなど）の急激な変動が原因のひとつと考えられています。

## －PMSと上手に付き合うには？－

- 不規則な生活、食事、嗜好品、運動、喫煙等の生活習慣の改善によっても、PMSの症状の緩和が期待されます。医薬品のほか、生活習慣の改善をお勧めします。

- 月経前症候群 (PMS) は、「月経開始の3～10日前から始まる精神的、身体的症状で、月経開始とともに減退ないし消失する」という周期性を特徴とする女性特有の疾患です。
- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分としたPMSの不快な症状を緩和する医薬品です。

## チェックシート

「プレフェミン」を購入される前に、このフローチャートに従って、薬剤師と確認しつつ、この医薬品が使用できることをチェックしてください。

はい・いいえでお答えください (該当するチェック欄に☑を記入してください)。

(1) 身体的又は精神的に不快な下記の症状が1つ以上ありますか？

身体的症状:乳房のはり、頭痛  
精神的症状:イライラ、怒りっぽい、気分変動

これらの症状は、身体的及び精神的に不快な次の諸症状とともにあらわれることがあります:乳房の痛み、肌あれ・にきび、下腹部のはり、眠気又は不眠、疲労倦怠感、腰痛、むくみ、下腹部痛、のぼせ、憂うつ、落ち着かない、緊張感等

(2) 上記の症状は月経開始前に始まり、月経開始とともになくなりますか (直近数ヵ月)？

はい

いいえ

症状が月経周期に関連なくみられる場合は他の疾患の可能性があるので、医療機関を受診してください。

(3) 次のいずれかに当てはまりますか？

- うつ病の診断を受けたことがある。
- 月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある。
- 月経不順である。

いいえ

はい

他の疾患の可能性があるので、医療機関を受診してください。

(4) 身体的又は精神的な症状が重く、日常生活に著しい支障が生じていますか？

例えば、仕事や学校に行けない、家事などの社会的活動ができない、対人関係が著しく悪くなるなど。

いいえ

はい

身体的又は精神的症状が特に強い場合は別の疾患の可能性があるので、医療機関を受診してください。

(5) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 授乳中である。
- 本剤又はチェストベリー (別名チェストツリー、アグニ) によりアレルギー症状を起こしたことがある。

いいえ

はい

服用しないでください。

(6) 次のいずれかに当てはまりますか？

- 医師の治療を受けている。
- 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある。
- 漢方製剤を服用している。

いいえ

はい

服用する前に医師又は薬剤師にご相談ください。

☐上記(1)及び(2)の「はい」のチェック欄に☑が、(3)～(6)の「いいえ」のチェック欄に☑が記入されている。

(1)及び(2)のチェック欄に「はい」、(3)～(6)のチェック欄に「いいえ」をチェックされた方は、「プレフェミン」の服用が可能です。薬剤師から説明を受け、「使用者向け情報提供資料」及び「使用上の注意」をよく読んで上でご購入してください。また、本剤を服用している間は、チェストベリー (別名チェストツリー、アグニ) を含む食品を摂取しないでください。

- 月経前症候群 (PMS) は、「月経開始の3～10日位前から始まる精神的、身体的症状で、月経開始とともに減退ないし消失する」という周期性を特徴とする女性特有の疾患です。
- 「プレフェミン」は、チェストベリーのエキスを有効成分としたPMSの不快感を緩和する医薬品です。
- 本剤の効果が認められた場合でも、女性特有疾患の発見のために、医療機関（特に産婦人科専門医）への定期的な受診をお勧めします。

## チェックシート

「プレフェミン」を継続購入される前に、このフローチャートに従って、薬剤師と確認しつつ、この医薬品が使用できることをチェックしてください。

はい・いいえでお答えください（該当するチェック欄に☑を記入してください）。

(1) 前回の服用中に以下の症状、あるいは他に気になる症状があらわれましたか？  
発疹・発赤、かゆみ、吐き気、下痢、月経異常（生理の周期や経血量の変化等）

いいえ  はい

副作用の可能性があるため、医療機関を受診してください。

(2) 本剤を1ヵ月程度服用しても症状がよくなりませんか？

(3) 次のいずれかに当てはまりますか？  
●うつ病の診断を受けたことがある。  
●月経周期に関連なく乳房のはり、しこりがある。

いいえ  はい

他の疾患の可能性がありますので、医療機関を受診してください。

(4) 身体的又は精神的な症状が重く、日常生活に著しい支障が生じていますか？  
例えば、仕事や学校に行けない、家事などの社会的活動ができない、対人関係が著しく悪くなるなど。

いいえ  はい

身体的又は精神的症状が特に強い場合は別の疾患の可能性がありますので、医療機関を受診してください。

(5) 次のいずれかに当てはまりますか？  
●授乳中である。  
●本剤又はチェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）によりアレルギー症状を起こしたことがある。  
●チェストベリー（別名チェストツリー、アグニ）を含む食品を摂取している（本剤を服用している間は、これら食品を摂取しないでください）。

いいえ  はい

服用しないでください。

(6) 次のいずれかに当てはまりますか？  
●医師の治療を受けている。  
●薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある。  
●漢方製剤を服用している。

いいえ  はい

服用する前に医師又は薬剤師にご相談ください。

☐上記(1)～(6)の「いいえ」のチェック欄に☑が記入されている。

(1)～(6)のチェック欄に「いいえ」をチェックされた方は、「プレフェミン」の服用が可能です。薬剤師から説明を受け、「使用者向け情報提供資料」及び「使用上の注意」をよく読んで上でご購入してください。また、症状の改善がみられても3ヵ月を超えて続けて服用する場合は、定期的に医師に相談してください。

